

# Glibenklamido vandeniniuose joninių skysčių mišiniuose modeliavimas

## Modelling Glibenclamide In Aqueous Mixtures Of Bioactive Ionic Liquids

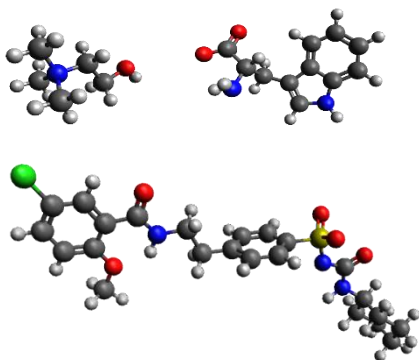
Žygynta Einorytė<sup>1</sup>, Vytautas Klimavičius<sup>1</sup>, Francesca Mocci<sup>2</sup>, Aatto Laaksonen<sup>3</sup>, Kęstutis Aidis<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Vilniaus universitetas, Fizikos fakultetas, Cheminės fizikos institutas, Vilnius, Lietuva

<sup>2</sup>Kaljario universitetas, Chemijos ir geomokslų fakultetas, Monserrato, Italija

<sup>3</sup>Stokholmo universitetas, Medžiagų ir aplinkos chemijos fakultetas, Stokholmas, Švedija  
[zygynta.einoryte@ff.stud.vu.lt](mailto:zygynta.einoryte@ff.stud.vu.lt)

Glibenklamidas, dar vadinamas gliburidu, yra sulfonilkarbamidų klasės vaistinis preparatas, naudojamas II tipo cukriniam diabetui gydyti. Šis junginys veikia kepenų ląstelių adenozintrifosfatui (ATP) jautrius kalio kanalus ( $K_{ATP}$ ), taip padėdamas valdyti gliukozės kiekį kraujyje, veikiant insulino sekreciją. Taip pat randami ir nauji potencialūs jo farmacinio panaudojimo būdai, galvos skausmui, uždegimams slopinti [1]. Tačiau, glibenklamidas pasižymi prastu tirpumu vandenyje (15-24  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) [2], o tai apsunkina jo farmacinio panaudojimo plėtojimą. Norint padidinti glibenklamido tirpumą vandenyje, mokslininkai panaudojo biologinį joninį skystį iš biomolekulių – cholino katijonų ir triptofano anijonų. Jo ir vandens mišiniuose glibenklamido tirpumas padidėjo iki 27  $\text{mg}/\text{mL}$  – net 130-600 kartų palyginus su tirpumu gryname vandenyje [3].



1 pav. Optimizuotos cholino, triptofano ir glibenklamido jonų struktūros

Šio darbo tikslas – įvardinti padidėjusio glibenklamido tirpumo vandens ir cholino-triptofano joninio skysčio mišiniuose priežastis molekuliniam lygmenyje, taikant molekulinės dinamikos (MD) simuliacijas ir jungtinius kvantinės mechanikos/molekulinės mechanikos (QM/MM) metodus. Vienas pagrindinių metodų, leidžiančių tirti įvairias tarp molekulinės sąveikas, yra branduolių magnetinio rezonanso (BMR) spektroskopija, nes  $^1\text{H}$  BMR cheminiai poslinkiai kinta, keičiantis tiriamos molekulės artimai molekulinei aplinkai. Šiame darbe pasirinkta tirti glibenklamido  $^1\text{H}$  BMR parametrus dviejose sistemose: vandeninėje aplinkoje ( $\text{Glb}_{\text{aq}}$ ) ir joninio skysčio mišinyje su vandeniu ( $\text{Glb}_{\text{IL/aq}}$ ). Taip pat buvo eksperimentiškai

išmatuoti glibenklamido atomų cheminiai poslinkiai skirtinguose tirpaluose.

Analizuojant dvisienius kampus tarp glibenklamido atomų ir tarpatominius atstumus rasta, kad glibenklamidas egzistuoja trijose labiausiai palankiose konformacijose: U-formos, S-formos ir ištiestoje (E). Skirtingose sistemose šių formų stabilumas skiriasi, labiau mobilus glibenklamidas yra  $\text{Glb}_{\text{IL/aq}}$  sistemoje. Apskaičiuoti koordinacijos skaičiai tarp glibenklamido ir tirpiklio atomų bei eksperimentiniai ir teoriškai apskaičiuoti glibenklamido atomų cheminių poslinkių skirtumai leidžia spręsti, kad glibenklamido tirpumo padidėjimas joninio skysčio ir vandens mišiniuose priklauso nuo tarp molekulinės sąveikų tarp cholino ir triptofano jonų ir glibenklamido aromatinių ir cikloheksano žiedų.

*Reikšminiai žodžiai:* MD simuliacijos, QM/MM, BMR, glibenklamidas, joniniai skysčiai.

**Padėka:** Darbe aprašyti skaičiavimai vykdyti atviros prieigos skaičiavimo centro „HPC Saulėtekis“ aukšto našumo superkompiuteriu Vilniaus universiteto Fizikos fakultete, bei Umeå technologijos instituto aukšto našumo skaičiavimo centro HPC2N (angl. *High Performance Computing Center North*) superkompiuteriu.

Tyrimas finansuotas Lietuvos mokslo tarybos, grantu nr. S-MIP-22-74.

### Literatūra

- [1] M. Al, M. Al-Karagholi, M. Sode, A. Gozalov, and M. Ashina, The vascular effect of glibenclamide: A systematic review, <https://doi.org/10.1177/2515816319884937>, 2019, 2, 1–13.
- [2] A. A. Elkordy, A. Jatto, and E. Essa, In situ controlled crystallization as a tool to improve the dissolution of glibenclamide, *International Journal of Pharmaceutics*, 2012, 428, 118–120.
- [3] M. A. Alawi, I. I. Hamdan, A. A. Sallam, and N. A. Heshmeh, Solubility enhancement of glibenclamide in choline-tryptophan ionic liquid: Preparation, characterization and mechanism of solubilization, *Journal of Molecular Liquids*, 2015, 212, 629–634.